

Microbioomonderzoek - 16S rRNA-gen sequentieanalyse

Wat wordt onderzocht?

Bij het microbioomonderzoek wordt de samenstelling van de bacteriële darmmicrobiota in een ontlastingsmonster onderzocht. Uit het monster wordt bacterieel DNA geïsoleerd. Vervolgens wordt een deel van het 16S rRNA-gen met PCR vermeerderd en gesequenced. Verschillen in deze DNA-sequenties worden gebruikt om bacteriën taxonomisch in te delen en hun relatieve aanwezigheid in het monster te bepalen. Deze methode wordt 16S rRNA-gen sequentieanalyse genoemd.

Het onderzoek brengt verschillende kenmerken van de bacteriële darmmicrobiota in kaart, waaronder:

- De diversiteit, gebaseerd op soortenrijkdom en soortenverdeling;
- De relatieve aanwezigheid van verschillende bacteriële taxa;
- De relatieve aanwezigheid van specifieke bacteriesoorten en -geslachten;
- Groepen bacteriën die op basis van bekende eigenschappen worden ingedeeld als onder andere butyraat-, propionaat-, lactaat-, waterstofsulfide- of mucine-omzettende bacteriën;
- Een indeling van het microbiotaprofiel in een enterotype.

De resultaten worden vergeleken met waarden uit een referentiedatabank. Deze vergelijking geeft aan hoe de samenstelling van het onderzochte monster zich verhoudt tot die van de gebruikte referentiepopulatie.

Hoewel het onderzoek als microbioomonderzoek wordt aangeduid, richt de 16S rRNA-gen sequentieanalyse zich specifiek op bacterieel DNA. Virussen, schimmels en parasieten worden met deze analyse niet onderzocht.

Waarom wordt deze analyse uitgevoerd?

Het microbioomonderzoek wordt uitgevoerd om inzicht te verkrijgen in de samenstelling en diversiteit van de bacteriële darmmicrobiota en om deze te vergelijken met een geschikte referentiepopulatie.

De analyse kan informatie geven over:

- De bacteriële diversiteit, waaronder soortenrijkdom en soortenverdeling;
- De relatieve verdeling van bacteriële taxa;
- Bacteriegroepen die relatief verhoogd of verlaagd aanwezig zijn;
- De aanwezigheid van bacteriën die op basis van bekende eigenschappen worden ingedeeld in functionele groepen;
- Verschillen die mogelijk samenhangen met voeding, leefstijl, medicatie, leeftijd of gezondheidstoestand;
- Veranderingen in het microbiotaprofiel bij opeenvolgende metingen.

Binnen deze analyse worden de resultaten vergeleken met een referentiedatabank van gezonde volwassenen. Daarbij wordt rekening gehouden met het enterotype. De gebruikte referentiegroep bestaat uit volwassenen zonder bekende darmziekte of andere gezondheidsproblemen, die geen medicatie gebruiken en niet roken.

In wetenschappelijk onderzoek zijn verschillen in microbiotasamenstelling geassocieerd met uiteenlopende gastro-intestinale, metabole en andere aandoeningen. Dergelijke associaties betekenen echter niet dat een bepaald microbiotaprofiel de aanwezigheid of oorzaak van een ziekte aantoont. Er bestaat momenteel geen algemeen gevalideerd microbiomprofiel waarmee bij een individuele cliënt zelfstandig een aandoening kan worden vastgesteld of uitgesloten.

Het microbiomonderzoek is daarom bedoeld als beschrijvende analyse van de bacteriële darmmicrobiota en niet als zelfstandige diagnostische test.

Betrouwbaarheid van de meting

16S rRNA-gen sequentieanalyse is een veelgebruikte methode voor het onderzoeken van bacteriële gemeenschappen. Het uiteindelijke microbiotaprofiel wordt echter beïnvloed door verschillende pre-analytische, analytische en bio-informatische factoren.

Belangrijke factoren zijn onder andere:

- Correcte afname van het ontlastingsmonster;
- Representativiteit en homogeniteit van het monster;
- Opslag, stabilisatie en transport van het monstermateriaal;
- Consistentie van de ontlasting;
- Efficiëntie en reproduceerbaarheid van de DNA-extractie;
- De gebruikte primers en het onderzochte gebied van het 16S rRNA-gen;
- PCR-amplificatie;

- Sequencingdiepte en detectiegrens;
- De gebruikte taxonomische referentiedatabase;
- Bio-informatische verwerking en classificatie.

Een bacterie kan in een hoeveelheid onder de detectiegrens aanwezig zijn zonder door de analyse te worden aangetoond. Het niet detecteren van een bacterie betekent daarom niet noodzakelijk dat deze volledig afwezig is. Ook in het rapport wordt deze beperking expliciet benoemd.

Daarnaast gelden de volgende specifieke aandachtspunten:

Relatieve abundantie

De resultaten worden voornamelijk weergegeven als relatieve abundanties. Een hoger percentage van een bacterie betekent daarom niet automatisch dat het absolute aantal van deze bacterie is toegenomen. Het relatieve aandeel kan bijvoorbeeld ook stijgen doordat andere bacteriën in verhouding zijn afgenomen.

Taxonomische identificatie

16S rRNA-gen sequentieanalyse kan bacteriën doorgaans goed indelen op hogere taxonomische niveaus, maar betrouwbare identificatie tot op soortniveau is niet bij iedere bacteriegroep mogelijk. Nauw verwante bacteriesoorten kunnen sterk vergelijkbare 16S rRNA-gensequenties hebben. De nauwkeurigheid is daarnaast afhankelijk van het onderzochte 16S-gebied en de gebruikte referentiedatabase.

Functionele bacteriegroepen

Bacteriën kunnen in het rapport worden gegroepeerd op basis van eigenschappen die uit wetenschappelijk onderzoek bekend zijn, zoals de mogelijkheid om butyraat, propionaat, lactaat of waterstofsulfide te produceren.

Deze scores zijn afgeleide microbiotascores. De analyse meet niet rechtstreeks de concentratie of daadwerkelijke productie van deze metabolieten in de darm. Een lage hoeveelheid bacteriën die als butyraatproducerend worden geclassificeerd, betekent bijvoorbeeld niet automatisch dat de totale butyraatproductie in de darm verlaagd is. De gerapporteerde energieproducerende groepen zijn gebaseerd op de aanwezigheid van bacteriën die met korteketenvetzuurproductie in verband worden gebracht.

Biologische variatie

De darmmicrobiota kan ook zonder ziekte in de tijd veranderen. Onder andere voeding, medicatie en antibioticagebruik, leeftijd, ontlastingspatroon, leefstijl en geografische achtergrond kunnen de microbiotasamenstelling beïnvloeden.

Bij vervolgmetingen heeft het daarom de voorkeur dezelfde analysemethode te gebruiken en de monsterafname onder zo vergelijkbaar mogelijke omstandigheden uit te voeren.

Incidentie en prevalentie binnen de populatie

Incidentie en prevalentie zijn niet rechtstreeks toepasbaar op het darmmicrobioom. De darmmicrobiota is bij ieder mens aanwezig en de samenstelling varieert sterk tussen gezonde personen.

Het Human Microbiome Project, waarin 242 gezonde volwassenen werden onderzocht, liet zien dat de hoeveelheid en samenstelling van bacteriën sterk tussen personen kunnen verschillen, terwijl bepaalde microbiële functies relatief stabiel blijven. Dit ondersteunt dat er niet één universeel “gezond microbioom” bestaat.

Een grote Europese populatiestudie analyseerde 1.106 Belgische en 1.135 Nederlandse deelnemers en combineerde deze met internationale datasets tot 3.948 personen. Er werd een kern van 14 veelvoorkomende bacteriële genera gevonden, maar daarnaast grote interindividuele variatie. Ontlastingsconsistentie en medicatiegebruik behoorden tot de belangrijkste factoren die samenhangen met verschillen in microbiotasamenstelling.

Bij ziekte worden wel bepaalde patronen vaker gezien. Een meta-analyse van 13 studies naar inflammatoire darmziekten vond bijvoorbeeld vaker een lage bacteriële soortenrijkdom bij zowel de ziekte van Crohn (OR 3,20) als colitis ulcerosa (OR 2,51) ten opzichte van controles. De specifieke bacteriële veranderingen verschilden echter tussen studies.

Binnen deze analyse worden uitslagen daarom vergeleken met een gezonde referentiepopulatie. Afwijking hiervan betekent niet automatisch dat sprake is van dysbiose of ziekte.

Wat betekent een afwijkende uitslag?

Een uitslag buiten het gebruikte referentiebereik betekent dat een bepaald kenmerk van de bacteriële microbiota hoger of lager is dan de meest voorkomende waarden binnen de gebruikte referentiepopulatie.

Een afwijkende uitslag betekent niet automatisch dat sprake is van een ongezonder microbioom of een aandoening. Ook binnen het rapport wordt aangegeven dat een score buiten het referentiebereik niet noodzakelijk als ongunstig moet worden beschouwd.

Een afwijkende uitslag, zoals een lagere diversiteit of een relatief verhoogde of verlaagde bacteriegroep:

- Kan aanleiding geven tot verdere beoordeling van het totale microbiotaprofiel;

- Bewijst niet dat sprake is van dysbiose;
- Stelt geen medische diagnose;
- Toont niet rechtstreeks aan dat een bepaalde metabole bacteriële functie verhoogd of verlaagd is;
- Toont niet aan dat de afwijking de oorzaak is van eventuele klachten.

Ook een microbiotaprofiel dat volledig binnen de referentiebereiken valt, sluit een gastro-intestinale of andere aandoening niet uit.

Een enterotype is eveneens een beschrijving van de samenstelling van de microbiota en geen diagnose. Enterotypes worden gebruikt om microbiotaprofielen op basis van dominante bacteriegroepen te classificeren. De overgang tussen verschillende microbiotaprofielen is echter niet absoluut en de indeling kan afhankelijk zijn van de gebruikte methode.

Beoogde vervolgacties bij een ongunstige uitkomst

Bij een afwijkend microbiotaprofiel wordt geadviseerd de uitslag in samenhang met klachten, voedingspatroon, leefstijl, medicatie en overige onderzoeksbevindingen te beoordelen.

Mogelijke vervolgacties zijn:

- Beoordelen welke onderdelen van het microbiotaprofiel afwijken;
- Beoordelen of sprake is van één afzonderlijke afwijking of van een breder microbiotapatroon;
- Beoordelen of recent antibiotica of andere medicatie is gebruikt;
- Rekening houden met ontlastingsconsistentie en recente veranderingen in voeding of leefstijl;
- Beoordelen of het voedingspatroon voldoende gevarieerd is en voldoende vezelrijke plantaardige voedingsmiddelen bevat;
- De analyse herhalen indien daar aanleiding toe bestaat, bij voorkeur met dezelfde analysemethode;
- Gerichte voedingsaanpassingen bespreken met een daarvoor deskundige;
- Medische beoordeling adviseren wanneer klachten, alarmsymptomen of andere onderzoeksbevindingen daar aanleiding toe geven.

Voeding is een belangrijke beïnvloedbare factor voor de samenstelling van de darmmicrobiota. Binnen het rapport worden daarom onder andere adviezen gegeven

gericht op variatie in voeding en de consumptie van vezelrijke en gefermenteerde producten.

Een afwijkende microbioomuitslag vormt op zichzelf echter geen indicatie voor een specifiek probioticum, prebioticum, supplement, eliminatiedieet of medische behandeling. Eventuele interventies dienen te worden afgestemd op het totale microbiotaprofiel, voedingspatroon, klachten en de overige klinische context.

Wanneer op basis van klachten of andere bevindingen een specifieke aandoening wordt vermoed, dienen daarvoor geschikte en gevalideerde diagnostische onderzoeken te worden ingezet. Het microbioomonderzoek is hiervoor geen vervanging.

Nadelen en risico's voor de cliënt

De afname van een ontlastingsmonster is niet-invasief en brengt weinig lichamelijke risico's met zich mee.

De belangrijkste nadelen en beperkingen hebben betrekking op de interpretatie van de uitslag:

- De analyse geeft een momentopname van de fecale bacteriële microbiota;
- De analyse onderzoekt bacterieel DNA en geeft geen directe informatie over de activiteit van levende bacteriën;
- Relatieve abundantie is geen absolute bacterietelling;
- 16S rRNA-gen sequentieanalyse kan niet iedere bacterie betrouwbaar tot op soortniveau identificeren;
- Een niet-aangetoonde bacterie kan in een hoeveelheid onder de detectiegrens aanwezig zijn;
- De analyse meet bacteriële metabolieten en metabole activiteit niet rechtstreeks;
- Functionele groepen zijn afgeleid uit de aangetroffen bacteriële samenstelling;
- Er bestaat geen universele definitie of referentiewaarde voor een gezond darmmicrobioom;
- Referentiebereiken zijn afhankelijk van de gebruikte analysemethode, databank en referentiepopulatie;
- De darmmicrobiota vertoont natuurlijke variatie tussen personen en binnen dezelfde persoon in de tijd;
- Associaties tussen microbiotapatronen en aandoeningen bewijzen geen oorzakelijk verband;

- Overinterpretatie van een afwijkende uitslag kan leiden tot onnodige bezorgdheid of voedingsrestricties.

Het microbioomonderzoek dient daarom te worden beschouwd als een beschrijvende analyse van de bacteriële darmmicrobiota. De resultaten dienen in samenhang met klachten, voedingspatroon, leefstijl en eventuele andere onderzoeksbevindingen te worden geïnterpreteerd en kunnen niet zelfstandig worden gebruikt om een medische diagnose te stellen of uit te sluiten.

Bronnen

- Abdel-Rahman, L. I. H., & Morgan, X. C. (2023). Searching for a Consensus Among Inflammatory Bowel Disease Studies: A Systematic Meta-Analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 29(1), 125–139. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac194>
- Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Valles-Colomer, M., Vandeputte, D., Tito, R. Y., Chaffron, S., Rymenans, L., Verspecht, C., De Sutter, L., Lima-Mendez, G., D'hoë, K., Jonckheere, K., Homola, D., Garcia, R., ... Raes, J. (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 560–564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
- Knight, R., Urbanac, A., Taylor, B. C., Aksenov, A., Callewaert, C., Debelius, J., Gonzalez, A., Kosciulek, T., McCall, L. I., McDonald, D., Melnik, A. V., Morton, J. T., Navas, J., Quinn, R. A., Sanders, J. G., Swafford, A. D., Thompson, L. R., Tripathi, A., Xu, Z. Z., Zaneveld, J. R., ... Dorrestein, P. C. (2018). Best practices for analysing microbiomes. *Nature reviews. Microbiology*, 16(7), 410–422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
- MGLab & Advies B.V. (2026). *Interpretatiehandleiding biomarkers* [Interne handleiding].
- MyMicroZoo. *Microbiomtest: voor wie en hoe werkt het?* 16S rRNA-gen sequentieanalyse en laboratoriummethode. <https://mymicrozoo.com/leer-meer/microbiomtest-voor-wie-en-hoe-werkt-het>
- Porcari, S., Mullish, B. H., Asnicar, F., Ng, S. C., Zhao, L., Hansen, R., O'Toole, P. W., Raes, J., Hold, G., Putignani, L., Hvas, C. L., Zeller, G., Koren, O., Tun, H.,

Valles-Colomer, M., Collado, M. C., Fischer, M., Allegretti, J., Iqbal, T., Chassaing, B., ... Ianaro, G. (2025). International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 10(2), 154–167.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00311-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00311-X)